



Positieve invloed van emicizumab op gewrichtsgezondheid en fysieke activiteit bij hemofilie A

Tot voor kort bestond de standaardbehandeling van hemofilie A uit intraveneuze factor VIII (FVIII)-substitutie therapie, die frequent moest worden toegediend om bloedingen te voorkomen. De behandeling met factor VIII-substitutie therapie bracht een aanzienlijke belasting met zich mee voor patiënten en hun naasten.¹ De introductie van emicizumab (Hemlibra®), een subcutaan toegediend bispecifiek antilichaam dat de functie van FVIII nabootst, heeft een verschuiving teweeggebracht in de behandeling van hemofilie A.

Tijdens het congres van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), dat van 21-25 juni 2025 in Washington DC werd gehouden, werd dit door een panel van internationale experts belicht. Dr. Sebastien Lobet (Brussel), verpleegkundig specialist Catherine Harrison (Sheffield), dr. Guy Young (Californië), prof. dr. Cedric Hermans (Brussel) en Amy Shapiro (Indiana) bespraken de rol van emicizumab bij hemofilie A-patiënten, waarbij de focus lag op gewrichtsgezondheid en fysieke activiteit.

Pathofysiologie van gewrichtsbeschadiging bij patiënten met hemofilie A
Hemofilie A is een aangeboren stollingsstoornis veroorzaakt door een deficiëntie van FVIII. De stoornis leidt tot spontane en recidiverende bloedingen, vooral in de gewrichten, die resulteren in progressieve artropathie, functieverlies en een sterk verminderde kwaliteit van leven¹. Herhaalde gewrichtsbloedingen (hemartrose) vormen de belangrijkste oorzaak van invaliderende gewrichtsschade bij patiënten met hemofilie A. Ze zijn verantwoordelijk voor 70-80% van alle bloedingen.¹ Bloed in het gewricht leidt tot synovitis, gevolgd door kraakbeenverlies, boterosie en uiteindelijk ernstige artropathie.^{1,2} De HERO-studie – uitgevoerd onder 675 volwassen patiënten met hemofilie uit 10 landen – liet zien dat 89% van hen pijn rapporteerde die hun dagelijkse activiteiten verstoort; 50% meldde aanhoudende pijn³. ‘Hierdoor ontstaat een vicieuze cirkel van pijn, verminderde mobiliteit, afgenomen fysieke activiteit en verdere gewrichtsschade,’ zo legde Lobet uit.²⁻⁵ In zijn eigen praktijk was hem opgevallen dat een complicerende factor hierbij kan zijn dat patiënten met hemofilie A gewrichtspijn als normaal zien ‘omdat het nu eenmaal bij de ziekte hoort.’

De rol van fysieke activiteit
Vervolgens besprak Lobet kort het belang van bewegen: ‘Fysieke activiteit is cruciaal voor het behoud van gewrichtsgezondheid, spierkracht en algeheel welzijn bij patiënten met hemofilie, en wordt door de World Federation of Hemophilia (WFH) aangeraden’ (zie kader 1).^{1,6}

Harrison somde de voordelen van fysieke activiteit op: ‘Regelmatige beweging vermindert het risico op osteoporose, verbetert de cardiovasculaire (CV) gezondheid en heeft een positief effect op de mentale gezondheid.’^{6,7} Toch is hier volgens haar sprake van een paradox: fysieke activiteit verhoogt theoretisch het risico op traumatische bloedingen, wat historisch gezien leidde tot terughoudendheid bij zowel patiënten als behandelaren.⁶

Kader 1. Aanbevelingen voor fysieke activiteit door de WFH¹

- 1. **De keuze van activiteiten** moet gebaseerd zijn op de fysieke conditie, vaardigheden, de voorkeuren en interesses, de flexibiliteit en het uithoudingsvermogen van de persoon.
- 2. De WFH adviseert ook om een **fysiotherapeut of andere specialist op het gebied van het bewegingsapparaat** te raadplegen voordat men deelneemt aan sport en lichamelijke activiteiten.
- 3. **High-intensity en contactsporten worden niet aanbevolen** vanwege het risico op ernstige bloedingen. Patiënten met hemofilie A dienen op een adequate profylactische behandeling ingesteld te staan en goed geïnformeerd te zijn over het potentiële risico op letsel.

LITERATUUR

1. Srivastava A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
2. Franchini M, et al. Hemophilia A in the third millennium. Blood Rev. 2013;27:179-84.
3. Forsyth A, et al. Associations of quality of life, pain, and self-reported arthritis with age, employment, bleed rate, and utilization of hemophilia treatment center and health care provider services: results in adults with hemophilia in the HERO study. Patient Prefer Adher. 2015;9:1549-60.
4. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. HSS J. 2010;6(1):37-42.
5. Harris S, Boggio LN. Exercise may decrease further destruction in the adult haemophilic joint. Haemophilia. 2006;12(3):237-40.
6. Biasoli C, et al. Promoting physical activity in people with haemophilia: the MEMO (Movement for person with haEMOphilia) expert consensus project. Blood Transfus. 2022;20(1):66-77.
7. Negrier C, et al. The benefits of exercise for patients with haemophilia and recommendations for safe and effective physical activity. Haemophilia. 2013;19(4):487-98.
8. Benemei S, et al. Outcome measures in hemophilia: current and future perspectives. Expert Rev Hematol. 2024;17(7):329-40.
9. Fischer K, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. Haemophilia. 2017;23(1):11-24.
10. Warren BB, et al. Young adult outcomes of childhood prophylaxis for severe hemophilia A: results of the Joint Outcome Continuation Study. Blood Adv. 2020;4(11):2451-9.
11. Shapiro A, et al. HEMLIBRA HCP ISTH 2025 Product Theater Slide Deck – personal and collective experiences. 2025.
12. Kitazawa T, et al. Discovery and development of emicizumab (HEMLIBRA®): a humanized bispecific antibody to coagulation factors IXa and X with a factor VIII cofactor activity. In: Fischer J, et al., editors. Successful Drug Discovery. Wiley-VCH; 2021:223-48.
13. SmPC Hemlibra, versie 27 maart 2025.
14. Négrier C, et al. Efficacy of emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. Lancet Haematol. 2023;10(3):e168-e177.
15. Shima M, et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab for up to 5.8 years and patients' perceptions of symptoms and daily life: a phase 1/2 study in patients with severe haemophilia A. Haemophilia. 2021;27(1):81-9.
16. Shima M, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. Haemophilia. 2019;25(6):979-87.
17. Pipe SW, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial. Blood. 2024;143(14):1355-64.
18. Young G, et al. A multicenter, open-label, phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. Blood. 2019;134:2127-38.
19. Efficacy, safety, and pharmacokinetic study of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A participants (HAVEN 5). ClinicalTrials.gov identifier: NCT03315455. 2025. Beschikbaar via: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03315455>. Geraadpleegd op 18 april 2025.
20. Jiménez-Yuste V, et al. Safety and efficacy of long-term emicizumab prophylaxis in hemophilia A with factor VIII inhibitors: a phase 3b, multicenter, single-arm study (STASEY). Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(8):e12837.
21. Callaghan M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood. 2021;137:2231-42.
22. Kruse-James R, et al. Bleeding events and safety outcomes in patients with hemophilia A without inhibitors: a prospective, multicenter, non-interventional study. Posterpresentatie tijdens 11th Annual Congress of the European Association of Haemophilia and Allied Disorders 2018.
23. A prospective study to collect high-quality documentation of bleeds, health-related quality of life (HRQoL), and safety outcomes in patients with hemophilia A treated with standard-of-care treatment. 2017. Beschikbaar via: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02476942?term=NCT02476942&rank=1>. Geraadpleegd op 30 juli 2019.
24. Mahlangu J, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. N Engl J Med. 2018;379(9):811-22.
25. Mahlangu J, et al. Long-term outcomes with emicizumab in hemophilia A without inhibitors: results from the HAVEN 3 and 4 studies. Res Pract Thromb Haemost. 2024;8(2):102364.
26. Nogami K, et al. TSUBASA study: a prospective study evaluating the association between physical activity and bleeding events, quality of daily life, and safety in people with hemophilia A without FVIII inhibitors. Gepresenteerd tijdens ASH 2024.
27. Shima M, et al. Three-year interim analysis results of AOZORA study. Presented at: WFH 2024 World Congress; April 21-24, 2024; Madrid.
28. HEMLIBRA Global 2025 ISTH Conference Symposium-Physical Activity. 2025.
29. Kennedy M, et al. A systematic review of physical activity in people with haemophilia and its relationship with bleeding phenotype and treatment regimen. Haemophilia. 2021;27:544-62.



SYMPOSIUMVERSLAG ISTH 2025

21-25 JUNI 2025
WASHINGTON DC
VERENIGDE STATEN

Beoordeling gezondheid gewrichten

De gezondheid van de gewrichten en de mate van slijtage ervan worden beoordeeld aan de hand van enkele belangrijke parameters. Young ging hier dieper op in en stelde dat het aantal spontane of traumatische gewrichtsbloedingen een veelgebruikte manier is om de gewrichtsgezondheid te evalueren. Daarnaast wordt de ernst van gewrichtsslijtage en mogelijke artropathie vastgesteld met beeldvormingstechnieken, zoals magnetic resonance imaging (MRI), echografie en röntgenfoto's, en met scoringsystemen, zoals de Hemophilia Joint Health Score (HJHS).^{1,8} Ook de bewegingsvrijheid van gewrichten, zoals knieën, enkels en ellebogen is een belangrijke maatstaf voor de voortgang van gewrichtsschade.^{1,9} Verder wordt gewrichtspijn beoordeeld via patiëntgerapporteerde uitkomsten (PROMs), zoals de Haemo-QoL, om de impact van gewrichtsschade op de kwaliteit van leven te meten.⁸ 'Op basis van deze beoordelingen kunnen we beter inzicht krijgen in de ernst van gewrichtsaandoeningen bij patiënten met hemofilie A en kunnen behandeldoelen en strategieën worden bepaald om deze gewrichtsgerelateerde last te verlichten,' aldus Young.^{8,9} Hij benadrukte dat het zo vroeg mogelijk starten met profylaxe bij patiënten met hemofilie A kan bijdragen aan het behoud van gewrichtsgezondheid. 'De Joint Outcome Continuation Study bij kinderen en adolescenten laat zien dat vroege profylaxe leidt tot minder gewrichtsschade. Kinderen met ernstige hemofilie A die voor de leeftijd van 2,5 jaar begonnen met profylactische toediening van FVIII hadden op 6-jarige leeftijd 43% minder gewrichtsschade dan degenen onder hen die later met profylaxe startten. De groep die later begon met profylaxe had daarnaast meer dan 2 keer zoveel jaarlijkse bloedingen en gewrichtsbloedingen in vergelijking met de groep die vroeg begon'.¹⁰

Beperkingen van vroegere behandelingen

Met een korte terugblik op het verleden bracht Hermans in herinnering hoe de behandeling van hemofilie A voor de introductie van emicizumab verliep. 'Profylactische FVIII-infusie was destijds de standaard. Dit vereiste meestal 2 tot 3

intraveneuze toedieningen per week. Dit behandelprogramma bracht aanzienlijke beperkingen met zich mee:

1. problemen met veneuze toegang
2. hoge therapielast
3. fluctuerende FVIII-spiegels met pieken en dalen.

Patiënten moesten hun dagelijkse activiteiten plannen rondom infusies en piek- en dalmomenten in hun stollingsniveau. Bovendien was het onmogelijk om alle patiënten profylactisch met FVIII te behandelen, omdat er altijd mensen waren die problemen hadden met veneuze toegang of deze behandeling om andere redenen niet konden krijgen'.¹¹

Werkingsmechanisme van emicizumab

Hermans legde vervolgens het werkingsmechanisme van emicizumab uit: 'Emicizumab is een bispecifiek antilichaam dat factor IXa en factor X bindt, waardoor het de functie van geactiveerde FVIII nabootst en de stollingscascade activeert'.¹² Emicizumab is geïndiceerd voor routinematige profylaxe ter voorkoming of vermindering van de frequentie van bloedingsepisodes bij volwassen en pediatrische patiënten van pasgeborenen en oudere kinderen met hemofilie A die factor VIII-remmers hebben ontwikkeld en voor mensen die geen factor VIII-remmers hebben ontwikkeld met ofwel ernstige ziekte (de hoeveelheid factor VIII in het bloed is minder dan 1%) ofwel matig-ernstige (moderate) ziekte (de hoeveelheid factor VIII in het bloed is 1-5%) met een ernstig fenotype voor bloedingen.¹³ De subcutane toediening kent een flexibele dosering: wekelijks, 2-wekelijks of maandelijks.¹³ 'Inmiddels is er meer dan 10 jaar ervaring met emicizumab, afkomstig uit klinische onderzoeken bij meer dan 800 patiënten met hemofilie,' aldus Hermans.¹³⁻²⁰

De studies HAVEN 1-4

Het belangrijkste klinische onderzoeksprogramma voor emicizumab betreft de HAVEN 1-4-studies, waarin de werkzaamheid en veiligheid van emicizumab bij patiënten met hemofilie A zijn beoordeeld. 'Zij vormden de basis van de goedkeuring van emicizumab voor zowel volwassenen als kinderen vanaf de geboorte, met en zonder factor VIII-remmers', vertelde Hermans.¹³

'In de HAVEN 3-studie bij patiënten zonder FVIII-remmers had 56% van de patiënten die emicizumab 1,5 mg/kg eenmaal per week kregen en 60% van de patiënten die emicizumab 3 mg/kg eenmaal per 2 weken kregen, geen behandelde bloedingen. Dit in tegenstelling tot patiënten die niet op profylaxe stonden, bij wie in 100% van de gevallen de bloedingen behandeld moesten worden.' De mediane behandelingsduur was 30 weken (wekelijks), 31 weken (2-wekelijks) en 24 weken (zonder profylaxe).¹³ Na de primaire effectiviteitsperiode koos 97% van de patiënten ervoor om door te gaan met emicizumab.²¹ In de HAVEN 4-studie, bij patiënten met of zonder FVIII-remmers, had 56% van de patiënten die emicizumab 6 mg/kg eenmaal per 4 weken kregen, geen behandelde bloedingen. De mediane effectiviteitsperiode was 26 weken.¹³ Naast de gerandomiseerde vergelijking bevatte de HAVEN 3-studie ook een intra-patiëntvergelijking met eerdere FVIII-profylaxe. Hiervoor werden gegevens gebruikt uit een eerdere observatieve studie (NIS) waarin 48 patiënten met hemofilie A volgens lokale routinebehandeling werden gevolgd.^{22,23} Deze patiënten stapten over op emicizumab 1,5 mg/kg eenmaal per week, met een oplaaddosis van 3 mg/kg gedurende de eerste 4 weken.^{13,24} Vergelijken met hun eerdere FVIII-profylaxe hadden deze patiënten een reductie van 68% in het aantal behandelde bloedingen (annual bleeding rate (ABR) 1,5 vs. 4,8; p < 0,0001). De mediane ABR was 0 met emicizumab, tegenover 1,8 met FVIII.¹³

HAVEN 7-studie bij kinderen ≤ 12 maanden

In de HAVEN 7-studie wordt emicizumab onderzocht bij baby's van 0 tot 12 maanden met ernstige hemofilie A zonder remmers (n = 55). Shapiro beschreef de opzet van deze studie: 'De gemiddelde leeftijd is 5 maanden en 65,5% van de patiënten had al ten minste 1 bloeding gehad voordat ze de eerste dosis emicizumab kregen, waarvan een derde een spontane bloeding was. De primaire analyse vond plaats na 1 jaar; patiënten worden 7 jaar gevolgd. De data uit de primaire analyse laten zien dat 55% van de niet met FVIII-remmers behandelde patiënten 0 behandelde bloedingen had (mediane behandelduur 100,3 weken). 16,4% had helemaal geen

bloedingen. Wat betreft veiligheid kwamen er geen nieuwe zorgen of problemen naar voren' (tabel 1).¹⁷

Het belang van vroege profylaxe

'Vroege start van profylaxe vermindert de kans op eerste gewrichtsbloedingen en beschermt de gewrichtsgezondheid aanzienlijk', benadrukte Hermans.¹⁷ Hij illustreerde dit aan de hand van data uit de HAVEN 3-studie, die laten zien dat volwassenen en adolescenten zonder FVIII-remmers die wekelijks of 2-wekelijks met emicizumab worden behandeld 95% minder behandelde gewrichtsbloedingen hebben na 24 weken in vergelijking met patiënten met hemofilie A die geen profylaxe kregen.¹³ Een beschrijvende post-hocanalyse toonde aan dat 97% van het aantal targetgewrichten van de 238 gerapporteerde targetgewrichten (n = 97) verdween (mediane observatietijd 262 weken).²⁵ Van de kinderen met hemofilie A die in de HAVEN 2-studie met emicizumab werden behandeld (n = 62) had 95% 0 behandelde

Tabel 1. Geen nieuwe veiligheidssignalen in de HAVEN 7-studie¹⁷

	Hemlibra (n = 55)
Total number of AEs, n	631
Participants with ≥ 1 AE, n (%)	55 (100)
AE of grade ≥ 3	17 (30.9)
AE related to treatment	9 (16.4)
SAEs	16 (29.1)
AEs of special interest, n (%)	
Systemic hypersensitivity reactions and anaphylactic/anaphylactoid reactions	1 (1.8)
Thromboembolic event	0 (0)
TMA	0 (0)
AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TMA = thrombotic microangiopathy	

bloedingen in de targetgewrichten.¹⁸ Uit een beschrijvende post-hocanalyse bleek dat 100% van de targetgewrichten verdween.²¹

Gunstige effecten emicizumab op gewrichtsgezondheid

Andere studies met emicizumab zijn onder meer de TSUBASA-studie en de AOZORA-studie. In de observationele TSUBASA-studie is de associatie tussen bloedingen en fysieke activiteit onderzocht bij patiënten met hemofilie A zonder FVIII-remmers die met emicizumab werden behandeld (n = 129). Van de 968 bewegingsactiviteiten was 0,2% geassocieerd met een bloeding.²⁶ In de nog lopende AOZORA-studie worden de langetermijnveiligheid en gewrichtsgezondheid onderzocht bij pediatrische patiënten met hemofilie A zonder FVIII-remmers die met emicizumab worden behandeld (n = 30). Een tussentijdse analyse van 3 jaar bevestigde het veiligheidsprofiel van emicizumab, en de resultaten van de beoordeling van de gewrichten suggereren dat emicizumab bijdraagt aan het behoud van de gewrichtsgezondheid en aan het verdwijnen of verbeteren van synoviale hypertrofie en hemosiderineopslag bij jonge pediatrische patiënten met hemofilie A.²⁷ Hemofiliepatiënten die voorheen hun sportactiviteiten moesten afstemmen op hun infusiemomenten ervaren met emicizumab meer vrijheid.¹¹ Dankzij de stabiele plasmaconcentraties hoeven behandelmomenten niet meer vlak voor fysieke inspanning gepland te worden. Daarmee kan de focus verschoven worden van louter bloedingspreventie naar behoud van gewrichtsgezondheid en optimalisatie van fysieke activiteit.⁶

Veiligheidsprofiel emicizumab

Uiteraard kwam ook het veiligheidsprofiel van emicizumab aan bod. Shapiro legde uit dat dit was vastgesteld in een brede groep hemofilie A-patiënten (met en zonder FVIII-remmers. 'Er zijn data beschikbaar van 391 mannelijke patiënten (afkomstig uit de HAVEN 1-4-studies en een dosisbepalingsstudie), bij wie de mediane behandelduur 34,1 weken was. Van hen was 72% ≥ 18 jaar en 13% adolescent (12 ≤ 18 jaar); 14% waren kinderen (2 ≤ 12 jaar) en 1% was zuigeling (1 maand ≤ 2 jaar). Bijwerkingen die bij ≥ 5% van de patiënten voorkwamen waren injectieplaatsreacties (22%; alle mild tot matig van aard en 93% verdween vanzelf), artralgie (15%), hoofdpijn (15%), koorts (6%) en diarree (6%).¹³ Rhabdomyolyse kwam voor bij 2 volwassenen

na verhoogde fysieke activiteit, zonder andere klachten. Van de patiënten stopten er 4 (1%) vanwege bijwerkingen, zoals trombotische microangiopathie, huidnecrose, oppervlakkige tromboflebitis, hoofdpijn en injectieplaatsreacties; 1 patiënt stopte vanwege een neutraliserende antistof met verlies van werkzaamheid.' In totaal testte 5,1% positief op anti-emicizumab-antilichamen, waarvan minder dan 1% neutraliserend was.¹³ In de langetermijnanalyse (HAVEN 1-4-studies) bij 399 patiënten (mediane behandelduur 130 weken) kwamen geen nieuwe veiligheidsrisico's naar voren.²¹

Toekomstige uitdagingen

Alle sprekers waren het erover eens dat hoewel emicizumab het aantal bloedingen drastisch vermindert, chronische gewrichtspijn bij patiënten met hemofilie A een uitdaging blijft. Young benoemde microbloedingen en degeneratieve veranderingen: 'Deze kunnen zonder duidelijke acute bloedingen optreden. Dit vraagt om verfijnde diagnostiek, zoals geavanceerde beeldvorming en klinische beoordeling door een multidisciplinair team. Fysiotherapeuten, verpleegkundigen en artsen moeten hierin samenwerken om pijn adequaat te beoordelen (acute bloedingspijn vs. degeneratieve pijn), functionele beperkingen tijdig te signaleren en trainingsprogramma's op maat te ontwikkelen'.⁶ Andere uitdagingen zijn de detectie van vroegtijdige gewrichtsschade en het ontbreken van langetermijndata over het volledig voorkomen van artropathie.²⁸ Verdere studies zijn noodzakelijk om het effect op fysiek actieve populaties volledig te kunnen begrijpen.²⁹

Conclusie

Emicizumab heeft de behandeling van hemofilie A veranderd. De reductie in bloedingen vertaalt zich direct naar verbeterde gewrichtsgezondheid en een grotere vrijheid voor patiënten om fysiek actief te zijn. De therapie vermindert niet alleen de fysieke, maar ook de psychosociale last van de ziekte. Toch blijft multidisciplinaire zorg cruciaal om de resterende uitdagingen, zoals subklinische schade en chronische pijn, effectief aan te pakken.